

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 82110070.8

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 209/52**  
**C 07 C 101/28, C 07 C 101/34**  
**A 61 K 31/40**

(22) Anmeldetag: 02.11.82

(30) Priorität: 05.11.81 DE 3143946  
17.07.82 DE 3226768

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.05.83 Patentblatt 83/20

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

(72) Erfinder: Teetz, Volker, Dr.  
An der Tann 20  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(72) Erfinder: Geiger, Rolf, Prof. Dr.  
Heinrich-Bleicher-Strasse 33  
D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)

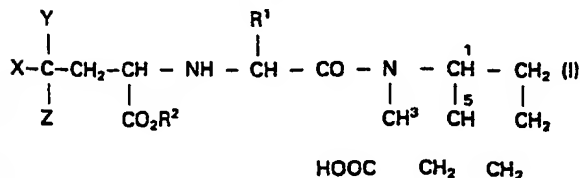
(72) Erfinder: Urbach, Hansjörg, Dr.  
Le Lavandou Strasse 41  
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

(72) Erfinder: Becker, Reinhard, Dr.  
Adelheidstrasse 101  
D-6200 Wiesbaden(DE)

(72) Erfinder: Schölkens, Bernhard, Dr.  
Am Fliedergarten 1  
D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)

(54) Derivate der cis, endo-2-Azabicyclo-(3.3.0)-octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung.

(57) Verbindung der Formel I



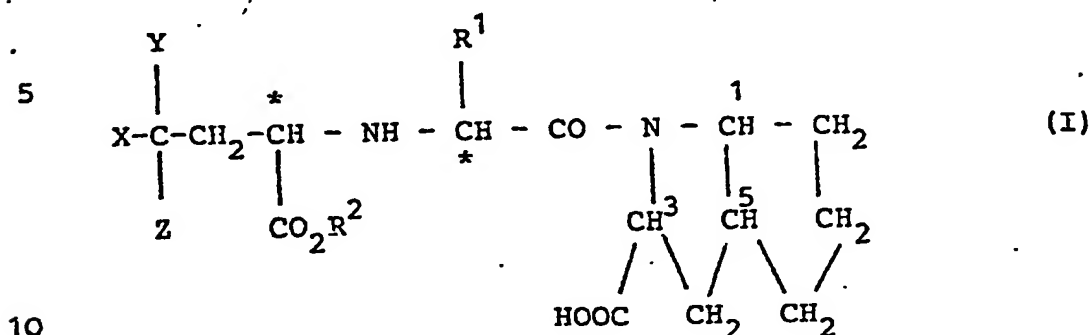
mono-, di- oder trisubstituiertes Aryl oder Indol-3-yl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und ihre Verwendung.

EP 0 079 022 A2

in der die Carboxygruppe an C 3 endständig zum bicyclischen cis-konfigurierten Ringsystem orientiert ist und in der R<sup>1</sup> Wasserstoff, Alkyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden α-Aminosäure, R<sup>2</sup>= Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, Y= Wasserstoff oder Hydroxy, Z= Wasserstoff oder Y und Z= zusammen Sauerstoff und X= Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro-, Amino, Alkylamino, Di-alkyl-amino oder Methylendioxy

Derivate der cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung

Gegenstand der Erfindung sind Derivate der cis, endo-Azabicyclo-[3.3.0]octancarbonsäure der Formel I



in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 1 und 5 zueinander cis- konfiguriert sind und die Carboxy-  
15 gruppe am C-Atom 3 endoständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und worin

$R^1$  = Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer  
gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden  
20  $\alpha$ -Aminosäure  $R^1-CH(NH_2)-COOH$ ,

$R^2$  = Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl oder  
Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,

25 Y = Wasserstoff oder Hydroxy,  
Z = Wasserstoff oder  
Y und Z = zusammen Sauerstoff und

30 X =  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_5-C_9)$ -Cycloalkyl,  
 $(C_6-C_{12})$ -Aryl, vorzugsweise Phenyl, das durch  $(C_1-C_4)$ -  
Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,  
 $(C_1-C_4)$ -Alkylamino, Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-amino oder  
Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein  
kann, oder Indol-3-yl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

5  $R^1$  = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seitenkette von Lysin, oder die O-alkylierte Seitenkette von Tyrosin.

$R^2$  = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl,

10 X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder di-substituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff oder Hydroxy

Z Wasserstoff oder

15 Y u. Z zusammen Sauerstoff bedeuten.

Falls  $R^1$  für eine Seitenkette einer geschützten natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure steht, wie z.B. geschütztes Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn,

20 Cit, Tyr, Trp, His oder Hyp, sind als Schutzgruppen die in der Peptidchemie üblichen Gruppen bevorzugt (vgl.

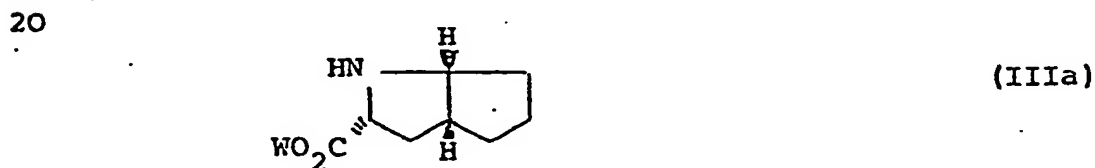
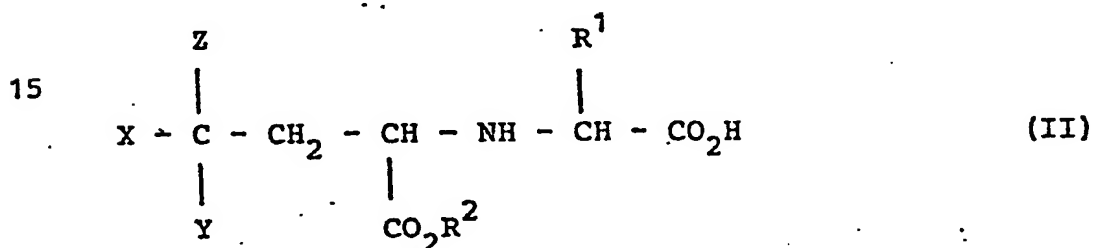
Houben-Weyl, Bd. XV/1 und XV(2)). Im Falle, daß  $R^1$  die geschützte Lysin-Seitenkette bedeutet, werden die bekannten Amino-Schutzgruppen, insbesondere aber  $(C_1-C_6)$ -Alkanoyl

25 bevorzugt. Als O-Schutzgruppen für Tyrosin kommen bevorzugt Methyl und Ethyl in Frage.

Als Salze kommen insbesondere in Frage die Hydrochloride, Maleinate, Tartrate bzw. die Alkali-, Ca-, Mg- und Zn-Salze.

30 Die Chiralitätszentren an dem mit einem Stern (\*) markierten C-Atomen der Kette und an C-Atom 3 des Bicyclus können sowohl die R- als auch die S-Konfiguration haben. Bevorzugt sind jedoch Verbindungen, in denen diese Zentren in der S-Konfiguration vorliegen. Falls  $-CH^*-CH^1-CO-$  für Cys steht, 35 ist jedoch die R-Konfiguration dieses Zentrums bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II, in der  $R^2$  die vorstehend genannten Bedeutungen mit Ausnahme der von Wasserstoff hat, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb, in denen W eine Carboxy veresternde Gruppe, wie  $(C_1-C_6)$ Alkyl oder  $(C_7-C_8)$ -Aralkyl, vorzugsweise tert.-Butyl oder Benzyl bedeutet, nach bekannten Amidbildungsmethoden der Peptidchemie umsetzt und anschließend durch Hydrierung oder Säure- oder/und Basenbehandlung die Verbindungen des Typs I freisetzt.



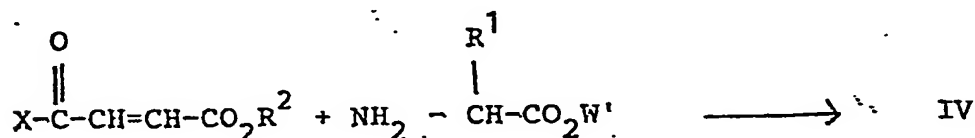
30 Verbindungen der Formel II mit  $X = \text{Phenyl}$ ,  $Y = H$ ,  $Z = H$  und  $R^2 = CH_3$  oder  $C_2H_5$  sind bekannt (z.B. aus der EP-Schr. 0037 231) und auf verschiedenen Wegen zugänglich. Die Benzylester ( $R^2 = \text{Benzyl}$ ) können analog hergestellt werden.

35 Es wurde ferner gefunden, daß die Mannich-Reaktion von Acetophenonen der Formel IVa, in der X für gegebenenfalls

15

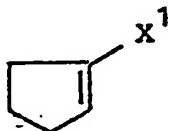


30

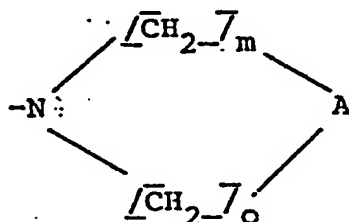


Die Diastereomeren mit der bevorzugten S,S-Konfiguration entstehen bei Einsatz von L-Alaninestern in überwiegender Menge und können durch Kristallisation oder chromatographische Trennung der Ester von II an Kieselgel gewonnen werden.

Weiterhin wurde gefunden, daß cis, endo-2-Azabicyclo-  
[3.3.0]octan-3-carbonsäureester der Formel III a und b  
aus Enaminen des Cyclopentanons mit der Formel VI, in  
welcher  $X^1$  für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für  
5 einen Rest der Formel VII, worin m und o eine ganze Zahl  
von 1 bis 3,  $(m + o) \geq 3$  und A  $CH_2$ , NH, O oder S bedeutet,  
steht,

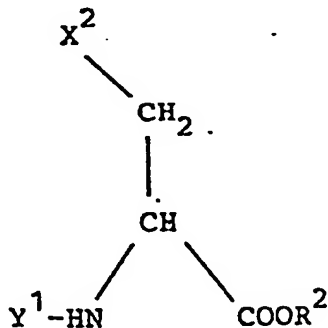


(VI)



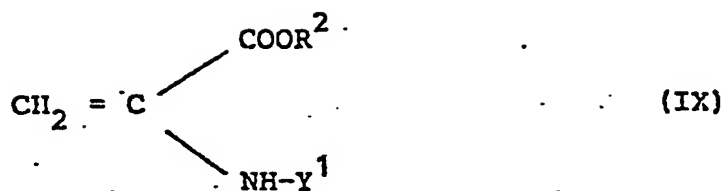
(VII)

20 und N-acylierten  $\beta$ -Halogen- $\alpha$ -amino-carbonsäureestern der  
Formel VIII, in welcher  $X^2$  für eine nucleofuge Gruppe, vor-  
zugsweise Chlor oder Brom,  $Y^1$  für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-  
Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Pep-  
tidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und  $R^2$   
25 für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9  
C-Atomen steht



(VIII)

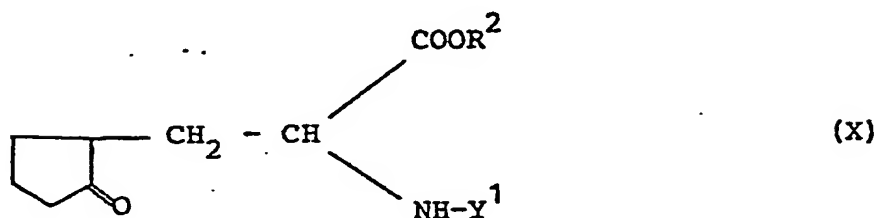
oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher  $Y^1$  und  
 $R^2$  vorstehende Bedeutung haben, zugänglich sind,



5

indem man diese zu Verbindungen der Formel X, in welcher  $\text{R}^2$  und  $\text{Y}^1$  vorstehende Bedeutung haben, umsetzt

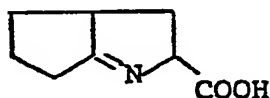
10



15

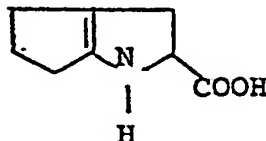
diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Ester-spaltung zu Verbindungen der Formel XI a oder b cyclisiert,

20



a

25



b

(XI)

30 diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln IIIa oder b, in welcher W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu  
35 Verbindungen der Formel III a oder b, in welcher W für



Alkyl mit 7 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 1 bis 8 C-Atomen steht, verestert.

Die bicyclischen Aminosäuren der Formeln IIIa und b besitzen die cis,endo-Konfiguration, d.h. die  $-CO_2W$ -Gruppe ist dem  
5 Cyclopentanring zugewandt. Auch alle weiteren in der vorliegenden Erfindung aufgeführten 2-Azabicyclo-  $[3.3.0]$ -octan-3-carbonsäure-Derivate liegen in der cis, endo-Konfiguration vor.

10 Bevorzugte Enamine sind beispielsweise Pyrrolidinocyclopenten und Morpholinocyclopenten. Die Cyclisierung der Alkylierungsprodukte der Formel X erfolgt vorzugsweise mit wässriger Chlorwasserstoffsäure. Die Verbindungen der Formel III (mit  $W = H$ ) können nach den bei Aminosäuren üblichen  
15 Methoden (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII (1952)) verestert werden, z.B. mit Thionylchlorid/Benzylalkohol oder Isobutylen/Schwefelsäure. Sie führt nach entsprechender Aufarbeitung zu Verbindungen der Formel III in Form der freien Base oder eines Salzes.

20

Die neuen Verbindungen der Formel I besitzen eine langdauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung. Sie sind starke Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) und können zur Bekämpfung des Bluthochdrucks verschiedener  
25 Geneseeingesetzt werden. Auch ihre Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Verbindungen sind möglich. Typische Vertreter dieser Wirkklassen sind z.B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 1972, beschrieben. Die Anwendung kann  
30 intravenös, subcutan oder peroral erfolgen.

Die Dosierung bei oraler Gabe liegt bei 1 - 100 mg je Einzeldosis. Sie kann in schweren Fällen auch erhöht werden, da toxische Eigenschaften bisher nicht beobachtet wurden. Auch eine Herabsetzung der Dosis ist möglich und vor allem  
35 dann angebracht, wenn gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

30

Die außerordentlich starke Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I - auch bei oraler Gabe - wird durch nachfolgende pharmakologische Daten belegt.

1. Intravenöse Applikation an der narkotisierten Ratte,  
50 % Hemmung der durch 310 ng Angiotensin I ausgelösten  
Pressorreaktion 30 Min. nach Applikation in der Dosis

... ED 50

5	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ED <sub>50</sub> (µg/kg)
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8,3
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2,7

2. Intraduodenale Gabe an der narkotisierten Ratte

15	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ED <sub>50</sub> (µg/kg)
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	600
20	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	350
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	O	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	280
25						

5	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ED <sub>50</sub> (µg/kg)
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	O	CH <sub>3</sub>	H	720
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	O	CH <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	250
10	<hr/>					
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	380
	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	55
15	<hr/>					
	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	O	CH <sub>3</sub>	H	780

- 20 3. Bei oraler Gabe an der wachen Ratte zeigt sich in der Dosierung von 1 mg/kg bei z.B. der Verbindung der Formel I mit X = Phenyl, Y und Z jeweils = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> und R<sup>2</sup> = Äthyl eine über 6 Stunden anhaltende über 90 %ige Hemmung der durch i.V. appliziertes Angiotensin I ausgelösten Pressorreaktion.
- 25

Die nachfolgenden Beispiele sollen die erfindungsgemäßen Verfahrensweisen erläutern, ohne die Erfindung auf die

30 hier stellvertretend genannten Substanzen zu beschränken.

Beispiel I:

N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis,endo-  
azabicyclo- [3.3.0] -octan-3-S-carbonsäure

(1) 2-Acetylamino-3-(2-oxo-cyclopentyl)-propionsäure-  
methylester:

269 g 3-Chlor-2-acetyl-amino-propionsäuremethylester  
 und 257 g Cyclopentenopyrrolidin werden in 1,5 l DMF  
 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Man engt im  
 10 Vakuum ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf,  
 stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 und  
 extrahiert 2 mal mit je 4 l Essigester. Beim Einengen  
 der organischen Phase hinterbleibt ein hellgelbes Öl.  
 Ausbeute: 290 g.

15 NMR: 2,02 (s, 3H); 3,74 (s 3H); 4,4-4,8 (m, 1H)  
 (CDCl<sub>3</sub>)

Analyse:	C	H	N
ber.	58,1	7,54	6,16
20 gef.	58,5	7,2	6,5

(2) cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-  
hydrochlorid

25 270 g des unter (1) hergestellten Acetylamino-Derivates  
 werden in 1,5 l 2 n Salzsäure 45 Minuten am Rückfluß  
 gekocht. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand  
 in Eisessig auf, versetzt mit 5 g Pt/C (10 % Pt) und  
 30 hydriert bei 5 bar. Nach Filtration wird eingengt und  
 der Rückstand aus Chloroform/Diisopropylether kristalli-  
 siert.

Schmelzpunkt: 205 - 209°C,

Ausbeute: 150 g

(3) cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-  
benzylester-hydrochlorid

5 40 g der unter (2) hergestellten Carbonsäure werden  
 in eine eiskalte Mischung aus 390 g Benzylalkohol und  
 65 g Thionylchlorid gegeben und 24 Stunden bei Raum-  
 temperatur belassen. Nach Einengen im Vakuum kristalli-  
 sieren 47 g des Benzylesters aus Chloroform/Isopropanol.  
 10 Schmelzpunkt: 175°C (Hydrochlorid)

(4) N-(2-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-  
2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäurebenzylester

15 14 g des nach (3) hergestellten Benzylesters werden  
 mit 6,7 g HOBt, 13,8 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-  
 propyl)-S-alanin, und 10,2 g Dicyclohexylcarbodiimid  
 in 200 ml Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Nach  
 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur saugt man von aus-  
 gefallenem Dicyclohexylharnstoff ab, engt ein, nimmt  
 20 in 1 l Essigsester auf und schüttelt mit 3 x 500 ml  
 5-prozentiger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus. Die organische Phase  
 wird eingengt und mit Essigester/Petrolether im Ver-  
 hältnis 2 : 1 über eine Säule aus 1 kg Kieselgel  
 25 chromatographiert. Das zuerst eluierte Isomere stellt  
 die S,S,S-Verbindung dar, ein späteres Eluat liefert  
 nach dem Einengen die S,S,R-Verbindung.

Es werden jeweils 8,0 g Produkt als Öl erhalten.

30 NMR: der S,S,S-Verbindung: Charakteristische Signale:  
 1,20 (d,3H), 1,27 (t,2H), 4,17 (q,3H), 5,13 (s,2H),  
 7,18 (s,5H), 7,32 (s,5H) (CDCl<sub>3</sub>)

Analyse	C	H	N
35 C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ber.	71,1	7,56	5,53
gef.	70,8	7,8	5,7

(5) N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-  
2-azabicyclo [3.3.0]7-octan-3-S-carbonsäure

8,0 g des L,L,L-Benzylesters aus (4) werden in 100 ml Äthanol gelöst und unter Zusatz von 0,5 g 10 % Pd/C bei Normaldruck hydrogenolisch entbenzyliert. Diese Reaktion kann auch unter Druck bei gleichzeitiger Verkürzung der Reaktionszeit vorgenommen werden. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Das Zwitterion kristallisiert in fast quantitativer Ausbeute aus Ether:

Schmelzpunkt: 110 - 112°C (Zers.)

Durch Zusatz einer äquivalenten Menge Salzsäure kann ein Hydrochlorid (ab 120°C Zersetzung) oder durch Zugabe von wäßrigen Zinksalzen zu einer konzentrierten methanolischen Lösung der Titelverbindung ein thermisch besonders stabiles Zink-Komplexsalz (Zersetzung über 160°C) erhalten werden.

Analyse:	C	H	N
C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	ber. 66,3	7,7	6,73
	gef. 66,1	7,8	6,6

Die erhaltenen NMR- und Massenspektren sind im Einklang mit der angegebenen Struktur.

$[\alpha]_D^{25} = + 15,6^\circ$  (c = 1, Methanol).

### Beispiel II

(1) cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]7-octan-3-carbonsäure-  
tért.bütyléster

25 g Azabicyclo-[3.3.0]7-octancarbonsäure-hydrochlorid aus Beispiel I (2) werden in 250 ml Dioxan mit 250 ml

Isobutylene und 25 ml konzentrierter Schwefelsäure zur Reaktion gebracht. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Natronlauge alkalisch gestellt, im Vakuum eingengt, mit 100 ml Wasser versetzt und der Ester ausgetert. Nach Abdampfen des Ethers erhält man 15 g farbloses Öl.

Analyse:	C	H	N
$C_{12}H_{21}NO_2$ ber.	68,2	10,2	6,63
gef.	67,9	10,1	6,3

(2) N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin-tert.-butylester

12,0 g Acetophenon, 17 g Glyoxylsäurebenzylester und 31,7 g Alanin-tert.butylester-toluolsulfonat werden in 200 ml Eisessig auf 45 - 50°C 24 bis 48 Stunden erhitzt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt und am optimalen Umsetzungspunkt abgebrochen. Man engt im Vakuum gut ein, stellt mit wässriger Bicarbonatlösung basisch und extrahiert mit Essigester. Man engt die organische Phase möglichst weitgehend ein und kristallisiert das S,S-Isomere aus Cyclohexan/Petrolether. Die R,S-Verbindung bleibt weitgehend in Lösung. Zum Erhalt von Impfkristallen empfiehlt sich eine Chromatographie des Rohgemisches an Kieselgel im System Cyclohexan/Essigester 2 : 1 dem man 0.1 % Triäthylamin zusetzt. Die S,S-Verbindung wird als zweite der beiden Diastereomeren eluiert und fällt in größerer Menge an. Man erhält 9 g.

Analyse:	C	H	N
$C_{24}H_{29}NO_5$ ber.	70,1	7,1	3,4
gef.	70,0	6,9	3,5



(3) N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin-  
trifluoracetat

8 g des Mannich-Kondensationsproduktes aus (2) werden  
in 25 ml wasserfreier Trifluoressigsäure gelöst und  
eine Stunde bei Raumtemperatur belassen. Man engt im  
Vakuum ein, versetzt mit Diisopropylether und fällt  
mit Petrolether. Man erhält 7,2 g amorphe Substanz.

Analyse:                      C            H            N  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>F<sub>3</sub>    ber. 56,3    4,7    3,0  
                              gef. 56,0    4,8    3,1  
MW: 469

(4) N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-  
cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure-tert.-  
butylester

35,5 g des N-substituierten Alanins aus (3) reagiert  
aus Beispiel II (1) mit 21,1 g Azabicyclooctancarbon-  
säure-tert.-butylester analog Beispiel I (4). Man er-  
hält nach Chromatographie über Kieselgel 20,3 g der  
Titelverbindung.

Analyse:                      C            H            N  
C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>    ber. 70,04    7,35    5,10  
                              gef. 69,6    7,4    5,3

(5) N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-  
2-cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure

20 g des tert. Butylesters aus (4) werden in 100 ml  
TFA gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur belassen.

Man engt im Vakuum ein, nimmt das hinterbleibende Harz in Essigester auf und neutralisiert mit wäßrigem Bicarbonat. Aus der Essigesterphase werden 14 g der Titelverbindung gewonnen.

5

Analyse:	C	H	N
$C_{28}H_{32}N_2O_6$ ber..	68,27	6,55	5,69
gef.	68,1	6,4	5,7

10 (6) N-(1-S-Carboxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-  
cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure

1 g N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 150 mg Pd/BaSO<sub>4</sub> versetzt und bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wird filtriert, eingeeengt und über Kieselgel im Solvens CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>COOH 50 : 20 : 5 chromatographiert.

20

Ausbeute: 0,6 g

(7) N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-  
S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbon-  
säure

25

1 g N-(1-S-Carbobenzyloxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure werden in 50 ml eines Gemisches aus Acetonitril und Wasser gelöst und mit 150 mg NaBH<sub>4</sub> reduziert. Nach 12 Stunden wird zur Trockene eingeeengt, mit verdünnter Salzsäure neutral gestellt und die Titelverbindung mit Essigester extrahiert. Zur Entfernung von Borsäure und anderen Verunreinigungen wird über Kieselgel im Solvens CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>3</sub>COOH 50:10:5 chromatographiert.

35

Analyse:	C	H	N
$C_{28}H_{34}N_2O_6$	ber. 67,99	6,93	5,66
	gef. 67,7	6,6	5,3

### 5 Beispiel III

Allgemeine Methode: Esterverseifung zur Darstellung von Verbindungen der Formel I mit  $R^2 = H$ .

- 10 10 g des entsprechenden Ethyl oder Benzylesters der Formel I werden in 200 ml Dimethoxyethan gelöst. Man fügt einen Tropfen einer verdünnten Indikatorlösung, z.B. Bromthymolblau, zu und fügt unter starkem Rühren im Verlauf von 5 Minuten eine äquivalente Menge 4n KOH (wäßrig) hinzu, so daß der
- 15 Indikator bei Beendigung der Reaktion einen pH-Wert von 9 - 10 anzeigt. Sodann stellt man mit Salzsäure auf pH 4, engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt in 250 ml Essigester auf und filtriert. Beim Einengen des Essigesters fallen die Dicarbonsäuren als feste, kristalline oder amorphe Ver-
- 20 bindungen an.  
Die Ausbeuten liegen zwischen 80 und 95 %.

#### Beispiel III a

- 25 N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure

- 1 g N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo-
- 30 [3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure aus Beispiel I (5) wird wie unter Beispiel III beschrieben verseift (1 Stunde) und aufgearbeitet.

Ausbeute: 0,85 g  
m/e: 388

Beispiel IV

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin-benzyl-  
ester

5

65,7 g 4-Phenyl-4-oxo-buten-2-carbonsäureethylester  
(Benzoylacrylsäureethylester) werden in 225 ml Ethanol  
gelöst und dazu 1 ml Triethylamin gegeben. Zu dieser Lösung  
wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 70 g S-Alaninbenzyl-  
10 ester in 90 ml Ethanol rasch zugetropft. Es wird 2 Stunden  
bei Raumtemperatur gerührt und dann die Lösung abgekühlt.  
Es kristallisiert das S,S-Isomere aus.

Ausbeute: 94,3 g Fp.: 83 - 74°C

$$[\alpha]_D^{20} = + 17.8^{\circ} \quad (c = 1, \text{CH}_3\text{OH})$$

15

Beispiel V

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin

20

0,5 g der Verbindung aus Beispiel IV werden in 40 ml  
Ethanol gelöst und 0,1 g Pd/C 10 %ig zugegeben und bei  
Raumtemperatur und Normaldruck hydriert.

Ausbeute: 300 mg Fp.: 210 - 220°C

25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,0-1,4 (t,6H); 3,2-5,0 (m,8H);  
7,2-8,2 (m,5H).

Beispiel VI

30

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-  
2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure-benzylester

35

Die Verbindung wird aus cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-  
octan-3-S-carbonsäurebenzylester-hydrochlorid und N-(1-S-

Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin aus Beispiel V analog dem Verfahren, das im Beispiel I (4) beschrieben ist, hergestellt.

## 5 Beispiel VII

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure

10

1 g des Benzylesters aus Beispiel VI werden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 100 mg Pd/C (10 %ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme eines Mol-äquivalentes Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen.

15 Es wird vom Katalysator abgesaugt, die Lösung eingeeengt. Ausbeute: 600 mg Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,0-3,0 (m, 15H); 3,3-5,0 (m, 10 H);  
7,2-8,1 (m, 5H)

20

## Beispiel VIII

$N_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure-dihydrochlorid

25

(1)  $N_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)- $N_\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-S-lysinbenzylester

30

10 g 4-Phenyl-4-oxo-buten-2-carbonsäureethylester werden in 100 ml Ethanol gelöst. Dazu werden 19,1 g  $N_\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-S-lysinbenzylester und 0,2 g Triethylamin gegeben. Die Lösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach im Vakuum eingeeengt.

35

Der ölige Rückstand (31 g) wird in Isopropanol/Diisopropylether gelöst und abgekühlt. Es kristallisieren 13 g  $N_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)- $N_\epsilon$ -

benzyloxycarbonyl-S-lysinbenzylester:

$$[\alpha]_D^{20} = 3,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{CH}_3\text{OH})$$

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,0 (m, 9H);  
2,0-2,6 (breites s., 1H); 2,9-3,9  
(m, 6H); 3,9-4,4 (quadr. 2H); 4,6-4,9  
(breites s., 1H); 5,0-5,2 (doppeltes s., 4H)  
7,1-8,1 (m, 15H)

10

(2)  $\text{N}_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-N $_\epsilon$ -benzyloxy-  
carbonyl-S-lysin

15

4,0 g des in Beispiel VIII (1) hergestellten Lysin-  
benzylesterderivates werden in 50 ml Eisessig gelöst,  
dazu 0,6 g Pd/C (10 %ig) und 0,6 g konz. Schwefelsäure  
gegeben. Es wird 6 Stunden bei Raumtemperatur und unter  
20 Normaldruck hydriert. Danach wird vom Katalysator ab-  
gesaugt, die ethanolische Lösung mit 1,4 g festem  
Natriumhydrogencarbonat gerührt. Die Lösung wird ein-  
rotiert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wäßrige  
Phase wird mit Essigester und Methylenchlorid extrahiert.  
25 Die organischen Phasen werden verworfen und die wäßrige  
Phase im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand  
wird mit Methanol ausgerührt. Nach dem Abdampfen des  
Methanol bleibt ein öliger Rückstand, der bei Be-  
handlung mit Diisopropylether fest wird. Ausbeute an  
30  $\text{N}_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysin: 2,0 g

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,5 (m, 9H),  
2,5-4,4 (m, 9H); 3,9-4,4 (q, 2H);  
4,5-5,0 (m, 1H); 7,1-7,6 (m, 5H)

m/e: 336

3,4 g  $N_{\alpha}$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysin  
werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C  
abgekühlt. Dazu werden unter Eiskühlung 2,1 g Triethyl-  
amin gegeben und anschließend 1,9 g Chlorameisen-  
benzylester zugetropft. Es wird 1 Stunde bei 0°C ge-  
rührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Die Methylen-  
chloridlösung wird nacheinander mit Wasser,  
Natriumcarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach  
dem Trocknen wird eingeeengt und der ölige Rückstand über  
Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert.  
Es werden 2,0 g  $N_{\alpha}$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-  
 $N_{\epsilon}$ -benzyloxycarbonyl-S-lysin erhalten.

$^1H$ -NMR ( $D_2O$ ): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,5 (m, 9H);  
2,5-4,4 (m, 9H); 3,9-4,4 (q, 2H);  
4,5-5,0 (m, 1H); 5,1 (s, 2H); 7,1-7,5  
(m, 10H)

(3)  $N_{\alpha}$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- $N_{\epsilon}$ -benzyloxy-  
carbonyl-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]7-octan-  
3-S-carbonsäurebenzylester

a) 560 mg 2-Azabicyclo-[3.3.0]7-octan-3-carbonsäure-  
benzylester-hydrochlorid, hergestellt nach Beispiel  
I (3), werden mit 940 mg  $N_{\alpha}$ -(1-S-Carbethoxy-3-  
phenyl-propyl)- $N_{\epsilon}$ -benzyloxycarbonyl-S-lysin, her-  
gestellt nach Beispiel VIII (2), analog Beispiel I  
(4) umgesetzt. Man erhält nach der Aufarbeitung  
1,5 g Öl, das ein Gemisch zweier diastereomerer  
Verbindungen ist.  
Das Diastereomergemisch wird säulenchromatogra-  
phisch mit Kieselgel und Cyclohexan/Essigester 2:1  
als Elutionsmittel in die Einzelkomponenten getrennt.  
Das zuerst eluierte Isomere stellt obige Verbindung  
dar. Es werden 0,6 g Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0-2,6 (m, 2OH); 2,6-4,5 (m, 8H);  
(nach H/D-Aus- 4,6-5,0 (m, 2H); 5,1-5,3 (doppel-  
tausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ ) tes s., 4H); 7,1-7,6 (m, 15H)

5 b) Das spätere Eluat liefert 0,4 g  $\text{N}_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- $\text{N}_\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo (3.3.0)-octan-3-R-carbonsäurebenzylester.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0-2,6 (m, 2OH); 2,6-4,4 (m, 8H);  
(nach H/D-Aus- 4,5-5,0 (m, 2H); 5,1-5,3 (doppeltes  
tausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ ) s., 4H); 7,1-7,5 (m, 15 H)

(4)  $\text{N}_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-(3.3.0)-octan-3-S-carbonsäure-dihydrochlorid

500 mg  $\text{N}_\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- $\text{N}_\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-(3.3.0)-octan-3-S-carbonsäurebenzylester aus Beispiel VIII (3a) werden  
20 in 20 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 0,1 g 10 %ig Pd/C bei Normaldruck hydrogenolisch entbenzyliert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert, die ethanolische Lösung mit ethanolischer Chlorwasserstofflösung bis pH 1 versetzt, das  
25 Ethanol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether versetzt, wobei das Produkt fest wird. Es werden 200 mg erhalten.

30  $^1\text{H-NMR}$  des Betains ( $\text{CDCl}_3$ , nach H/D-Aus- 1,0-2,5 (m, 2OH); 2,6-4,4 (m, 8H);  
4,4-5,1 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)  
tausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ ):



Beispiel IX

$N_{\alpha}$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-R-carbonsäure-dihydrochlorid

5

0,3 mg des entsprechenden Benzylesters aus Beispiel VIII (3 A) werden analog Beispiel VIII (4) umgesetzt und aufgearbeitet. Es werden 110 mg der Carbonsäure als Dihydrochlorid erhalten.

10  $^1H$ -NMR des Betains 1,0-2,6 (m, 2OH); 2,6-4,4 (m, 8H); (CDCl<sub>3</sub>, nach H/D-Austausch mit D<sub>2</sub>O): 4,1-5,1 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)

15 Beispiel X

$N_{\alpha}$ -(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure-hydrochlorid

20

0,5 g  $N_{\alpha}$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäuredehydrochlorid aus Beispiel VIII (4) werden in 20 ml Dimethoxyethan suspendiert. Es wird wäßrige 4 n KOH zugegeben bis ein pH von 9-10 erreicht ist. Es wird eine halbe Stunde gerührt. Danach stellt man mit Salzsäure auf pH 4 ein, engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Essigester auf und filtriert. Die Essigesterlösung wird eingeeengt, der Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben, wobei er fest wird.

25

Ausbeute: 0,35 g

30

$^1H$ -NMR (D<sub>2</sub>O): 1,2-2,5 (m, 17H); 2,5-4,5 (m, 6H); 4,5-5,0 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)

Beispiel XI

N<sub>α</sub>-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-  
azabicyclo-/3.3.0/-octan-3-R-carbonsäure-hydrochlorid

5

500 mg N<sub>α</sub>-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,  
 endo-2-azabicyclo-/3.3.0/-octan-3-R-carbonsäure-dihydro-  
 chlorid aus Beispiel IX werden analog Beispiel X verseift  
 und aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 0,32 g

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 1,2-2,5 (m, 17H); 2,5-4,5 (m, 6H);  
 4,5-5,0 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)

15

Beispiel XII

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-cis,  
endo-2-azabicyclo/3.3.0/-octan-3-S-carbonsäure

20

(1) N-(1-R,S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosin-  
benzylester

25

Man setzt analog Beispiel IV 24 g Benzoylacrylsäure-  
 ethylester in 100 ml Ethanol mit 30 g O-Ethyl-S-tyrosin-  
 benzylester in Anwesenheit von 0,5 ml Triethylamin um  
 und erhält nach Einengen der Lösung und Digerieren des  
 Rückstandes mit Diethylester/Petrolether (1:1) und  
 Trocknen im Vakuum 42 g der RS,S-Verbindung

30

(2) N-(1-R,S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosin

35

40 g der nach (1) erhaltenen Verbindung werden in 800ml  
 Essigsäure mit 4 g Pd/C (10 %) bei 100 bar und Raum-  
 temperatur hydriert. Ausbeute nach Chromatographie an  
 Kieselgel im Lösungsmittel Essigester/Cyclohexan  
 (1:3) und Trocknen des Eindampfrückstandes: 25 g  
 dünnschicht-chromatographisch nahezu einheitliche  
 Titelverbindung.  
 Schmp. 205-213°C.

$C_{23}H_{29}NO_5$  (399,5) Ber. C 69,15 H 7,31 N 3,50  
 Gef. C 69,5 H 7,4 N 3,3

5 (3) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-  
cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

Man setzt analog Beispiel I (4) 5 g des nach Beispiel I  
 (3) und Ausschütteln mit Diethylether aus alkalischer  
 Lösung erhaltenen freien Benzylesters mit 8 g der nach  
 10 XII (2) erhaltenen Verbindung mittels 4,4 g Dicyclo-  
 hexylcarbodiimid in Anwesenheit von 2,7 g 1-Hydroxy-  
 benzotriazol um. Nach Durchführung der unter Beispiel  
 I(4) beschriebenen Chromatographie erhält man 2,9 g

öiligen Benzylester als Zwischenprodukt.  
 15 Die  $^1H$ -NMR- und die Massenspektren sind im Einklang  
 mit der angegebenen Struktur.

Der Benzylester wird in 50 ml Ethanol unter Normal-  
 druck an Pd(C) katalytisch hydriert. Nach Abfiltrieren  
 20 des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels  
 bleibt ein fester Rückstand zurück, der mit Diethyl-  
 ether/Petrolether digeriert und getrocknet wird. Aus-  
 beute 2,2 g.

25  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 1,2-3,0 (m, 15H); 1,27 (t, 3H);  
 1,4 (t, 3H); 3,0-4,3 (m, 4H);  
 3,8-4,2 (m, 4H); 6,5-7,1 (2d, 4H);  
 7,3 (s, 5H)

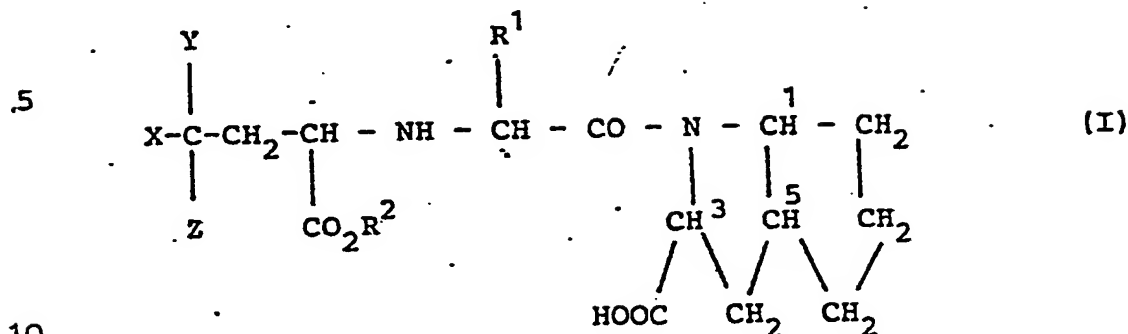
30 Beispiel XIII

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-  
cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

35 Man arbeitet wie in Beispiel XII beschrieben, setzt aber  
 in der (1) analogen Stufe O-Methyl-S-tyrosin-benzylester  
 ein und erhält die Titelverbindung, deren  $^1H$ -NMR-Spektrum  
 im Einklang mit der angegebenen Struktur ist.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel I



in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen  
1 und 5 zueinander cis- konfiguriert sind und die Carboxy-  
15 gruppe am C-Atom 3 endständig zum bicyclischen Ringsystem  
orientiert ist und in der

$R^1$  = Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer  
gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden  
20  $\alpha$ -Aminosäure  $R^1-CH(NH_2)-COOH$ ,

$R^2$  = Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl oder  
Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,

25  $Y$  = Wasserstoff oder Hydroxy,

$Z$  = Wasserstoff oder

$Y$  und  $Z$  = zusammen Sauerstoff,

30  $X$  =  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_5-C_9)$ -Cycloalkyl,  
 $(C_6-C_{12})$ -Aryl, das durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -  
Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,  $(C_1-C_4)$ -  
Alkylamino, Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-amino oder Methylen-  
dioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann,

oder Indol-3-yl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

5 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in welcher

$R^1$  = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seiten-  
kette von Lysin, oder die O-alkylierte Seitenkette von Tyrosin

$R^2$  = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl,

10 X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder  
disubstituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff oder Hydroxy

Z Wasserstoff oder

15 Y u. Z zusammen Sauerstoff

bedeuten.

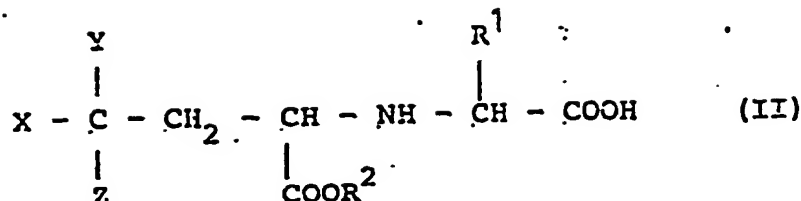
3. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-  
20 azabicyclo- $\underline{3.3.0}$ -octan-3-S-carbonsäure

4. N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-  
azabicyclo- $\underline{3.3.0}$ -octan-3-S-carbonsäure

25 5. N- $\alpha$ -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-  
azabicyclo- $\underline{3.3.0}$ -octan-3-S-carbonsäure

6. N- $\alpha$ -(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-  
30 azabicyclo- $\underline{3.3.0}$ -octan-3-S-carbonsäure

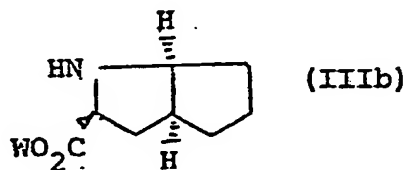
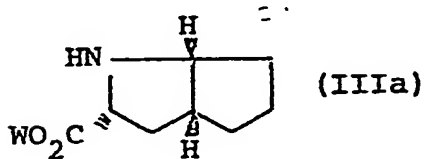
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel  
II



5

in der X, Y, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen mit Ausnahme von R<sup>2</sup> = Wasserstoff haben, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb

10



15

in deren W eine Carboxy veresternde Gruppe umsetzt und anschließend das Produkt hydriert oder mit einer Säure oder einer Base behandelt.

20

8. Mittel bestehend aus oder enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 als Heilmittel.

25

10. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

11. Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 oder 8 C-Atomen bedeutet sowie deren Salze mit Säuren und (für den Fall W = Wasserstoff) mit Basen.

30

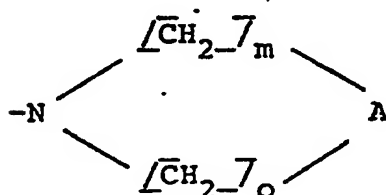
12. Verbindung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß in Formeln IIIa und b W Wasserstoff, tert.-Butyl, Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet.

35

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln  
 IIIa oder IIb gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,  
 daß Enamine der Formel VI, in welcher  $X^1$  für Dialkylamino  
 mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel VII,  
 5 worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3,  $(m + o) \leq 3$  und  
 A  $CH_2$ , NH, O oder S bedeuten, steht,

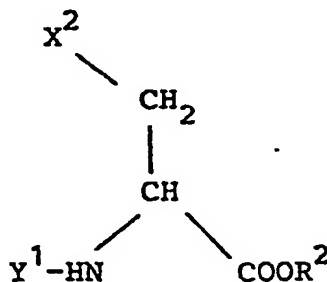


(VI)



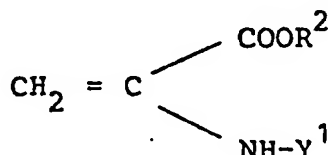
(VII)

- mit N-acylierten  $\beta$ -Halogen- $\alpha$ -amino-carbonsäureestern der  
 Formel VIII, in welcher  $X^2$  für eine nucleofuge Gruppe,  
 20  $Y^1$  für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9  
 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer  
 abspaltbare Schutzgruppen und  $R^2$  für Alkyl mit 1 bis 5  
 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht



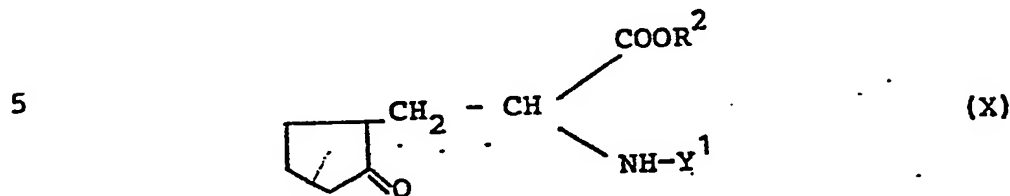
(VIII)

- oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher  $Y^1$   
 und  $R^2$  vorstehende Bedeutung haben

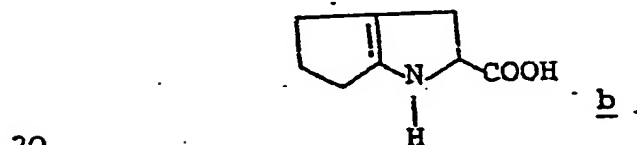
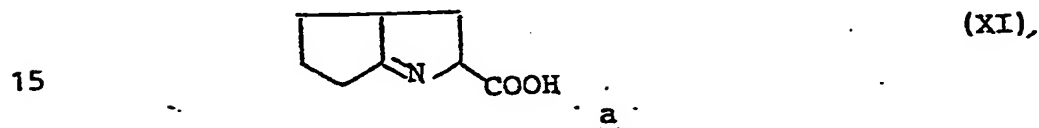


(IX)

zu Verbindungen der Formel X, in welcher  $R^2$  und  $Y^1$  vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt,



10 diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XI a oder b cyclisiert,



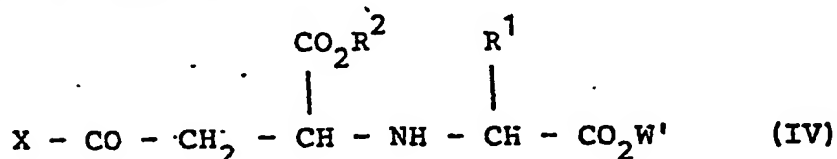
25 diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen steht, verestert.

30 14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, in welcher X,  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

35 a) falls X Aryl ist, Arylmethylketone  $X-CO-CH_3$  mit Glyoxylsäureestern  $CHO-CO_2R^2$  und  $\alpha$ -Aminosäureestern  $H_2N-CH(R^1)-CO_2W'$ , in welchen  $W'$  ein hydrogenolytisch,



basisch oder sauer abspaltbarer Rest ist und  $R^2$  für den Fall  $W' = \text{Benzyl}$  nicht Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet, zu Verbindungen der Formel IV umsetzt



in der X,  $W'$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder

- b) Keto-Acrylsäureester  $\text{X-CO-CH=CH-CO}_2\text{R}^2$  mit  $\alpha$ -Aminosäureestern  $\text{H}_2\text{N-CH(R}^1\text{)-CO}_2\text{W}'$  zu Verbindungen der Formel IV umsetzt, diese nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen, falls  $W'$  ein sauer oder basisch abspaltbarer Rest ist, gegebenenfalls einer sauren oder basischen Esterspaltung unterwirft oder, falls  $W' = \text{Benzyl}$  oder Nitrobenzyl ( $R^2 = \text{Benzyl}$  oder Nitrobenzyl) hydrogenolytisch in die Carbonsäure überführt und zu Verbindungen der Formel II, in der der X,  $R^1$  und  $R^2$  die vorstehende Bedeutung hat, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, beziehungsweise deren Niederalkylestern hydriert, welche gegebenenfalls auch einer sauer katalysierten Esterspaltung unterworfen werden können.

15. Verbindungen der Formel IV, in der X,  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben,  $W'$  ein hydrogenolytisch, basisch oder sauer abspaltbarer Rest bedeutet und  $R^2$  für den Fall  $W' = \text{Benzyl}$  nicht Benzyl oder Nitrobenzyl ist.

16. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure.

17. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure.

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 1 und 5 zueinander cis-konfiguriert sind und die Carboxygruppe am C-Atom 3 endständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und in der

$R^1$  = Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden  $\alpha$ -Aminosäure  $R^1-CH(NH_2)-COOH$ ,

20  $R^2 =$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl oder Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,

y = Wasserstoff oder Hydroxy,

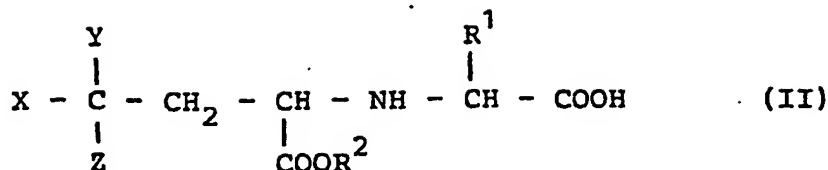
**Z** = Wasserstoff oder

25 Y und Z = zusammen Sauerstoff und

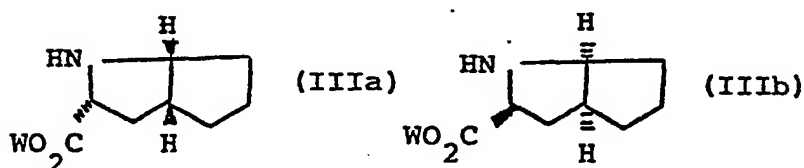
x = (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-amino oder Methylen-dioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, oder Indol-3-yl bedeuten,

30

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



in der X, Y, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die vorstehend definierten Bedeutungen mit Ausnahme von R<sup>2</sup> = Wasserstoff haben, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb



in deren W eine Carboxy veresternde Gruppe umgesetzt und anschließend das Produkt hydriert oder mit einer Säure oder einer Base behandelt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

R<sup>1</sup> = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seitenkette von Lysin, oder die O-alkylierte Seitenkette von Tyrosin

R<sup>2</sup> = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl,

X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder disubstituiertes Phenyl,

Y = Wasserstoff oder Hydroxy

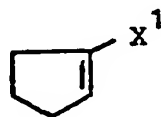
Z = Wasserstoff oder

Y u. Z zusammen Sauerstoff

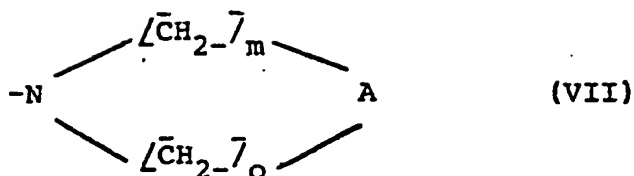
bedeuten.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

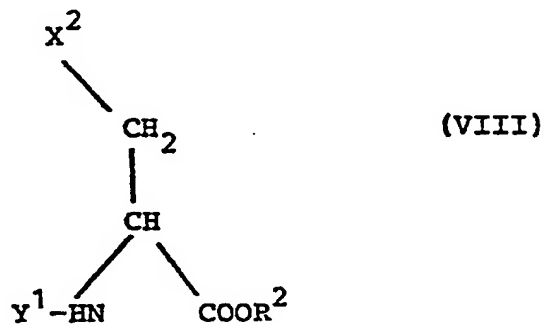
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.
- 5 5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N- $\alpha$ -(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.
- 10 6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N- $\alpha$ -(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.
- 15 7. Mittel bestehend aus oder enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I zur Verwendung als Heilmittel.
- 20 9. Verfahren gemäß Anspruch 8 zur Verwendung der Formel I in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.
- 25 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 oder 8 C-Atomen bedeutet sowie deren Salze mit Säuren und (für den Fall W= Wasserstoff), mit Basen, dadurch gekennzeichnet, daß Enamine der Formel VI, in welcher X<sup>1</sup> für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel VII, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, (m + o)  $\leq$  3 und A CH<sub>2</sub>, NH, O oder S bedeuten, steht,



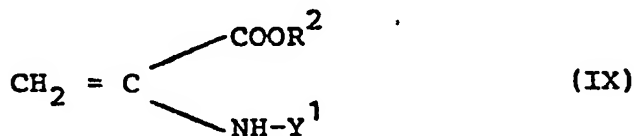
(VI)



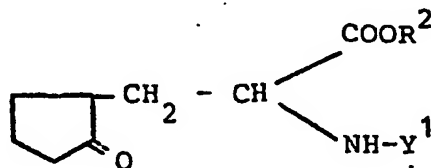
mit N-acylierten  $\beta$ -Halogen- $\alpha$ -amino-carbonsäureestern der Formel VIII, in welcher  $\text{X}^2$  für eine nucleofuge Gruppe,  $\text{Y}^1$  für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und  $\text{R}^2$  für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht



oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher  $\text{Y}^1$  und  $\text{R}^2$  vorstehende Bedeutung haben

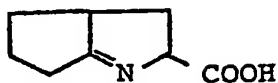


zu Verbindungen der Formel X, in welcher  $\text{R}^2$  und  $\text{Y}^1$  vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt,



diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XIa oder b cyclisiert,

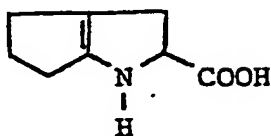
5



(XI)

a

10



b

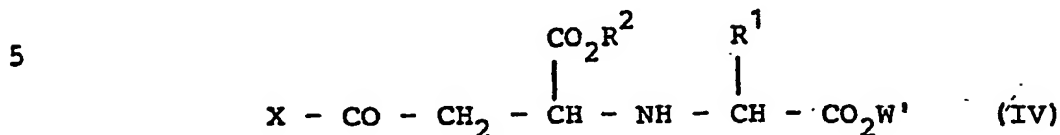
diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen steht, verestert.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß in Formeln IIIa und b W Wasserstoff, tert.-Butyl, Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, in welcher X, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) falls X Aryl ist, Arylmethylketone X-CO-CH<sub>3</sub> mit Glyoxylsäureestern CHO-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> und α-Aminosäureestern H<sub>2</sub>N-CH(R<sup>1</sup>)-CO<sub>2</sub>W', in welchen W' ein hydrogenolytisch, basisch oder sauer, abspaltbarer Rest

ist und  $R^2$  für den Fall  $W' = \text{Benzyl}$  nicht Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet, zu Verbindungen der Formel IV umgesetzt



10 in der X,  $W'$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder

15 b) Keto-Acrylsäureester  $X\text{-CO-CH=CH-CO}_2 R^2$  mit  $\alpha$ -Aminosäureestern  $H_2H\text{-CH}(R^1)\text{-CO}_2 W'$  zu Verbindungen der Formel IV umgesetzt, diese nach a) oder b) erhaltenen  
20 Verbindungen, falls  $W'$  ein sauer oder basisch abspaltbarer Rest ist, gegebenenfalls einer sauren oder basischen Esterspaltung unterwirft oder, falls  $W' = \text{Benzyl}$  oder Nitrobenzyl ( $R^2 = \text{Benzyl}$  oder Nitrobenzyl) hydrogenolytisch in die Carbonsäure überführt und zu Verbindungen der Formel II, in der der  
25 X,  $R^1$  und  $R^2$  die vorstehende Bedeutung hat, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, beziehungsweise deren Niederalkylestern hydriert, welche gegebenenfalls auch einer sauer katalysierten Esterspaltung unterworfen werden können.

30 13. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-0-ethyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

35 14. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-0-methyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.